ÜBER ISOMERIE-ERSCHEINUNGEN UND UMLAGERUNGEN IN DER CHOLESTERIN- UND GALLENSÄUREREIHE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

EINER

HOHEN MATHEM.-NATURW. FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT GÖTTINGEN

VORGELEGT VON

CARL GRABBE

AUS HAMBURG

HANS CHRISTIANS DRUCKEREI UND VERLAG, HAMBURG

Angenommen von der math.-naturw. Fakultät.

Tag der mündlichen Prüfung:
27. Oktober 1926.

Referent: Herr Prof. Dr. A. Windaus.

Vorliegende Arbeit wurde im Universitätslaboratorium zu Göttingen von Herbst 1924 bis Herbst 1926 auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. Windaus ausgeführt. Ich gestatte mir, auch an dieser Stelle meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Windaus, für die liebenswürdige Unterstützung und Förderung meiner Studien meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548122_0142

I.

Theoretischer Teil.

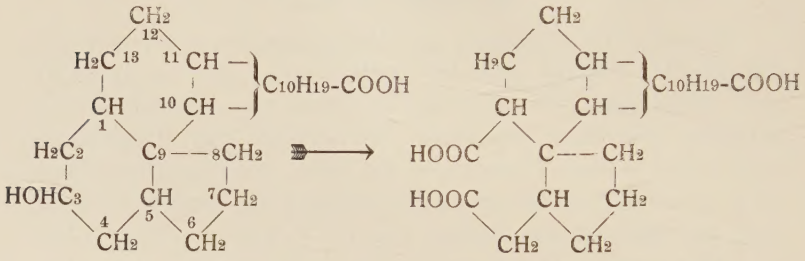
Isomerieerscheinungen und Umlagerungen spielen in der Gruppe der Sterine und der Gallensäuren eine große Rolle und haben aus verschiedenen Gründen eine besondere Beachtung gefunden. Zunächst interessiert das Vorkommen zahlreicher isomerer Sterine in der Natur. So existieren neben dem gewöhnlichen Sterin der Wirbeltiere bei niederen Tieren eine Anzahl isomerer Sterine von der Formel $C_{27}H_{46}O$. Auch im Pflanzenreich finden sich isomere Sterine von derselben Formel, von denen das Sitosterin das bekannteste ist. In einer Anzahl von Fällen sind aus diesen Sterinen die entsprechenden Stammkohlenwasserstoffe bereitet und mit einander verglichen worden, ohne daß dadurch die Frage „Strukturisomerie oder Stereoisomerie" einwandfrei beantwortet werden konnte.

Auch hydrierte Sterine kommen in der Natur vor, sowohl im Pflanzenreich wie im Tierreich. So finden sich in den Faeces neben einander die beiden gesättigten Alkohole Dihydro-cholesterin und Koprosterin von der Formel $C_{27}H_{48}O$. Hier ist bewiesen, daß die beiden Stoffe Stereoisomere sind, und daß beim Übergang des Cholesterins in Koprosterin eine überraschende sterische Umlagerung vor sich geht. Vielleicht gehört auch das Iso-cholesterin des Wollfetts in diese Gruppe (?). Sehr bemerkenswert ist es, daß die Gallensäuren sich nicht vom Dihydro-cholesterin, sondern vom Koprosterin ableiten, und daß bei ihrer Bildung eine sterische Umlagerung stattfindet. Das wissenschaftliche Interesse an der Isomerie der Sterine hat sich im letzten Jahre außerordentlich erhöht, nachdem wahrscheinlich geworden ist, daß das antirachitische Vitamin zu den Sterinen gehört und vielleicht ein Stereoisomeres des Cholesterins darstellt.

Wegen der wichtigen Probleme, die mit diesen Isomerieerscheinungen verknüpft sind, habe ich den Auftrag erhalten, die sterischen Umlagerungen in der Reihe des Cholesterins und der Gallensäuren zu studieren.

Stereoisomerie der Litho-biliansäure und Allo-litho-biliansäure.

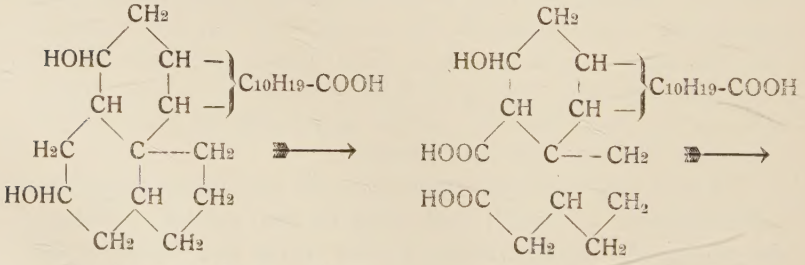
Die bei der Oxydation der Litho-cholsäure (I) entstehende Litho-biliansäure besitzt die Formel II.



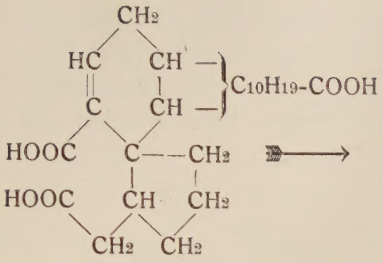
Litho-cholsäure (I) Litho-biliansäure (II)

Die Allo-litho-biliansäure besitzt die Formel VI; sie unterscheidet sich von der Litho-biliansäure nur durch die Lagerung der Substituenten am C-Atom 1, so daß in der einen Säure die beiden Carboxylgruppen in cis-Stellung, in der anderen Säure in trans-Stellung zum Ring III stehen.

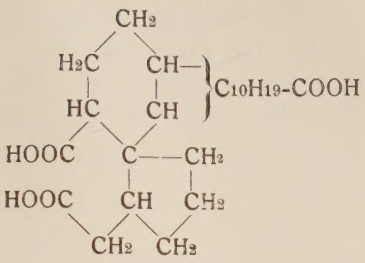
Die 13-Oxy-litho-biliansäure (IV), die ein Oxydationsprodukt der Hyo-desoxy-cholsäure (III) darstellt, läßt sich je nach den Versuchsbedingungen in Lithobiliansäure (II) oder in Allo-litho-biliansäure (VI) umwandeln. Beim Erwärmen mit Eisessig und Jodwasserstoff wird die Hydroxylgruppe durch Wasserstoff ersetzt und Litho-biliansäure gebildet. Bei der Wasserabspaltung und darauf folgenden Hydrierung bildet sich über eine Litho-biliensäure (V) die Allo-litho-biliansäure (VI).



Hyo-desoxy-cholsäure (III) 13-Oxy-litho-biliansäure (IV)

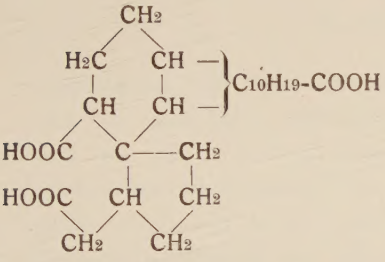


Lithobiliensäure (V)

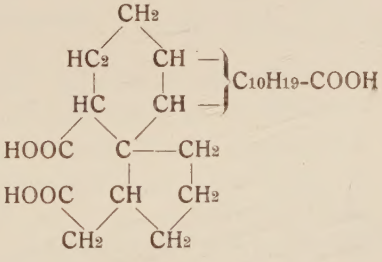


Allo-litho-biliansäure (VI)

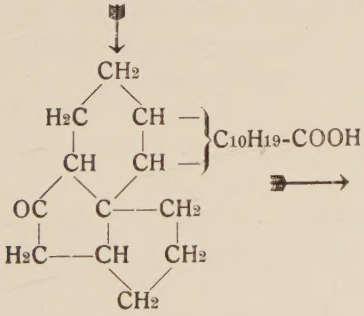
Litho-biliansäure (II) und Allo-litho-biliansäure (VI) geben bei der Brenzreaktion nach Blanc dieselbe Brenzsäure, die Brenz-litho-biliansäure (VII); es findet also bei einer der beiden Säuren eine Umlagerung an C_1 statt; das ist nicht überraschend, da sich das Asymmetriezentrum C_1 in α-Stellung zu einer Carboxylgruppe befindet.



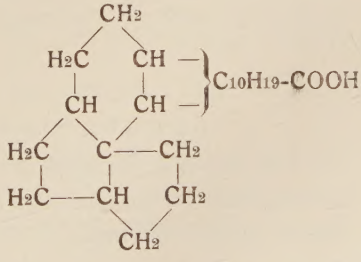
Litho-biliansäure (II)



Allo-litho-biliansäure (III)

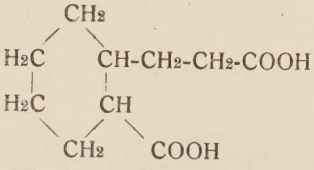


Brenz-litho-biliansäure (VII)

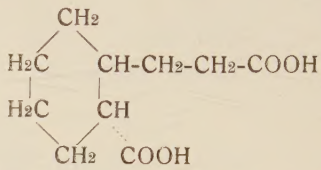


Desoxy-brenz-litho-biliansäure (XI)

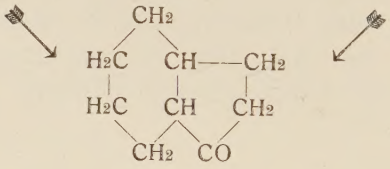
Der Vorgang ist durchaus zu vergleichen mit dem Befunde, daß sowohl die cis- wie die trans-Hexahydro-hydrozimmt-o-carbonsäure[1]) (VIII und IX) bei der Blancschen Reaktion ein und dasselbe einheitliche Perhydrindon (X) liefert.



cis-Hexahydro-hydrozimmt-o-carbonsäure (VIII)



trans-Hexahydro-hydrozimmt-o-carbonsäure (IX)



Perhydrindon (X)

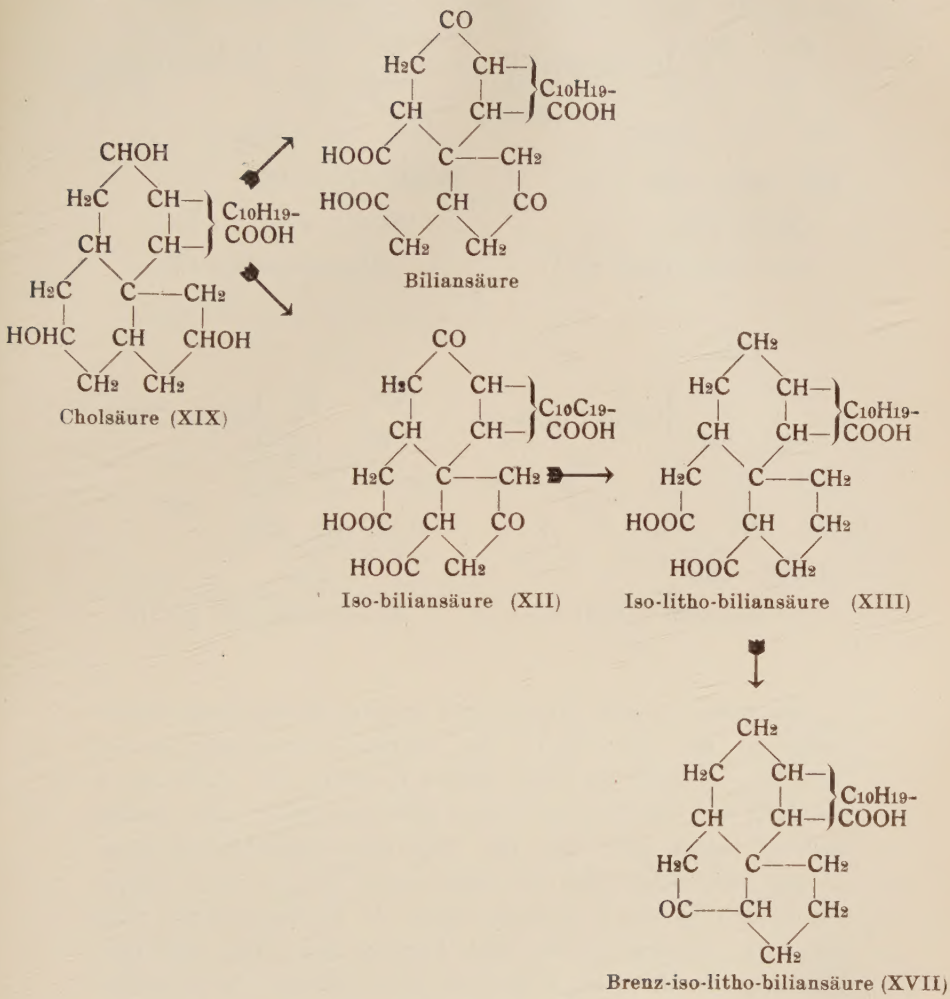
Nach den bewährten Annahmen über die Spannungsverhältnisse in hydrierten Ringsystemen wird man die cis-Anlagerung des Fünfringes an den Sechsring vor der entsprechenden trans-Anlagerung für begünstigt halten und aus Analogiegründen vermuten dürfen, daß in der Brenz-litho-biliansäure der neue Fünfring in der cis-Stellung angelagert worden ist.

Aus gleich zu erörternden Gründen habe ich aus der Brenz-litho-biliansäure noch die Desoxy-brenz-litho-biliansäure (XI) nach dem Clemmensen-Verfahren bereitet.

Stereoisomerie der Isolitho-biliansäure und der Stadensäure $C_{24}H_{38}O_6$.

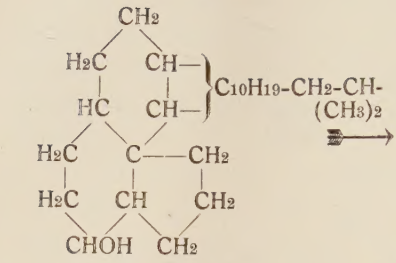
Die Iso-litho-biliansäure besitzt die Formel XIII; sie läßt sich aus der Iso-biliansäure (XII) nach der Reduktionsmethode von L. Wolff gewinnen.

[1]) Windaus, Hückel u. Reverey B. 56, 96 (1923).

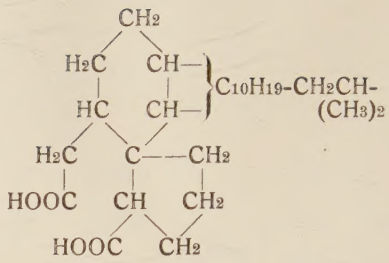


Die Stadensäure[1]) besitzt die Formel XVI; sie wird bei der Oxydation des Dichydro-cholesterins (XIV) gewonnen; eine Dikarbonsäure $C_{27}H_{46}O_4$, die Allo-kopransäure heißen soll (XV), ist hierbei Zwischenprodukt.

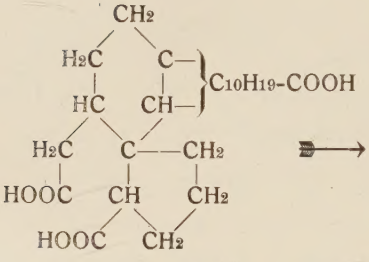
[1]) Windaus und v. Staden, H. 117, 149 (1921).



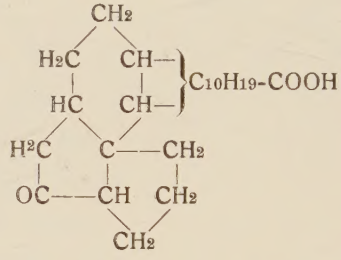
Dihydro-cholesterin (XIV)



Allo-kopransäure (XV)



Stadensäure (XVI)



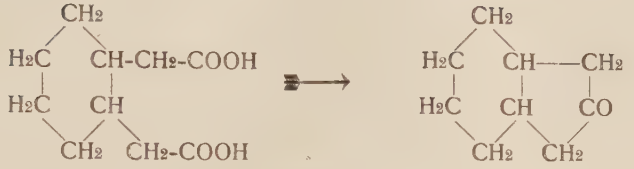
Brenz-stadensäure (XVIII)

Auch die Iso-litho-biliansäure und die Stadensäure unterscheiden sich nur durch die sterische Gruppierung am C-Atom 1. Indessen steht dieses C-Atom hier nicht in α-, sondern in β-Stellung zu den Carboylgruppen; die beiden Säuren lassen sich also den Hexahydro-phenylen-diessigsäuren vergleichen. Bei der Blancschen Brenzreaktion geben die beiden Säuren Brenzketosäuren, die in diesem Falle nicht identisch, sondern isomer sind. Hieraus folgt, daß eine Umlagerung an dem in β-Stellung befindlichen Asymmetriezentrum C_1 nicht stattgefunden hat, und es ergibt sich als wichtiges Ergebnis, daß in dem einen der beiden Fälle eine trans-Anlagerung des Fünfringes an den Sechsring III stattgefunden hat.

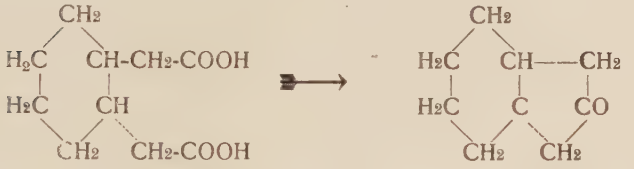
Um dieselbe Zeit, als ich diese Beobachtungen machte, fand Herr Friedrich[1]), daß auch die beiden Hexahydro-

[1]) Friedrich, Diss. Göttingen 1926.

phenylen-diessigsäuren zwei verschiedene Brenzketone liefern.



cis-Hexahydro-phenylen-diessigsäure

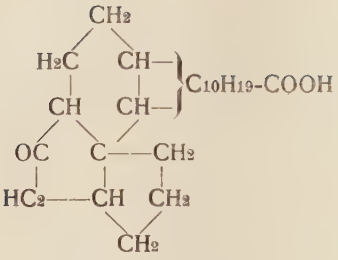


trans-Hexahydro-phenylen-diessigsäure

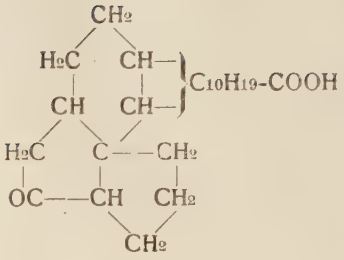
Die Frage, welche von den beiden Säuren (Stadensäure (XVI) und Iso-litho-biliansäure (XIII)) die cis- und welche die trans-Form darstellt, habe ich auf folgendem Wege zu entscheiden gesucht. In der Brenz-litho-biliansäure (VII), die sowohl aus der Litho-biliansäure (II) wie aus der Allo-litho-biliansäure (VI) entsteht, sehe ich ein Derivat der cis-Säure[1]; und dasselbe gilt natürlich von der oben kurz erwähnten Desoxy-brenz-lithobiliansäure (XI). Nun gibt die Brenz-iso-litho-biliansäure (XVII) bei der Reduktion nach Clemmensen eine Desoxy-säure, die mit der Desoxy-brenz-litho-biliansäure (XI) identisch ist.

Daraus folgt, daß die Iso-litho-biliansäure die cis-Säure, die Stadensäure die trans-Säure darstellt; dann ist Litho-biliansäure die cis- und Allo-litho-biliansäure die trans-Säure.

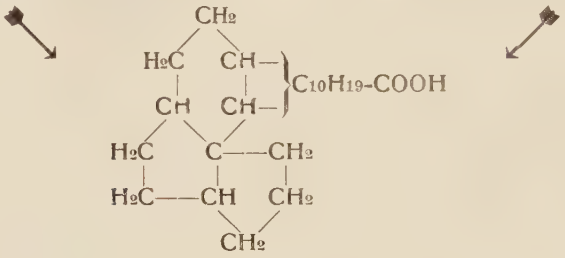
1) Diese Annahme ist aber nicht sicher.



Brenzlitho-biliansäure (VII)



Brenz-iso-litho-biliansäure (XVII)



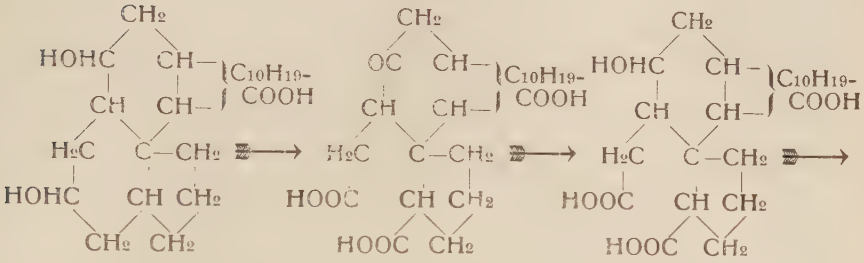
Desoxy-brenz-litho-biliansäure (XI)

Dieses Ergebnis ist von großer Bedeutung; denn es führt unmittelbar zu dem Schluß, daß in der Cholsäure (XIX) Ring I und III in der cis-Stellung, im Dihydro-cholesterin (XVI) in der trans-Stellung mit einander verknüpft sind. Also ist die Cholsäure und das Koprosterin ein cis-Dekalin-, das Dihydrocholesterin und die Allo-cholansäure ein trans-Dekalinderivat.

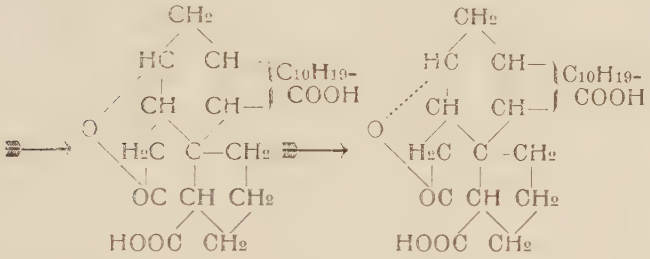
Stereoisomerie zweier Lakton-dicarbonsäuren $C_{24}H_{36}O_8$.

Die 13-Oxo-stadensäure ist ein Oxydationsprodukt der Hyo-desoxy-cholsäure (III) und stellt eine Ketotricarbonsäure von der Formel (XX) dar. Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin addiert sie 2 Atome Wasserstoff und gibt eine Oxy-trikarbonsäure, die leicht 1 Mol. Wasser abspaltet und in eine Lacton-Dikarbonsäure übergeht, deren Schmp. bei 227° liegt (XXI). Eine isomere Oxy-trikarbonsäure erhält man, wenn man die Oxo-stadensäure mit einer alkoholischen Natriumaethylatlösung im Rohr 6 Stunden auf 180° erhitzt; auch sie gibt leicht eine Lactondikarbonsäure, die zum Unter-

schied von der ersten bei 270° schmilzt (XXII). Übrigens läßt sich die fertig gebildete Lactondikarbonsäure vom Schmp. 227° leicht mit Natriumaethylat in die isomere Säure vom Schmp. 270° umlagern.



Hyo-desoxy-cholsäure (III) 13-Oxo-stadensäure (XX) Oxy-tricarbonsäure



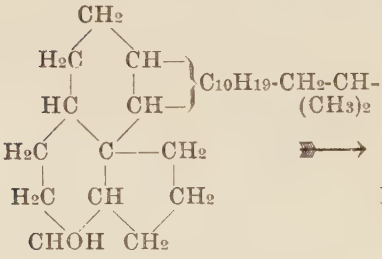
Lactondicarbonsäure 227° (XXI) Lactondicarbonsäure 270° (XXII)

Es hat sich bis jetzt noch nicht entscheiden lassen, ob die Stereoisomerie der beiden Lactone beruht auf einer Umlagerung am C-atom 13 oder vielleicht 5.

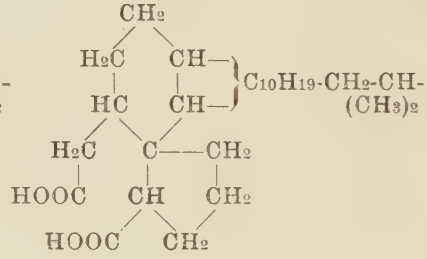
Erwähnt sei hier noch das verschiedene Verhalten beider isomerer Lacton-Dicarbonsäuren gegenüber Oxydationsmitteln. Während es durch Oxydation mit Hypobromit leicht gelingt, die durch katalytische Hydrierung erhaltene Säure vom Schmp. 227° in die Oxo-stadensäure zurückzuführen, wird die isomere Säure vom Schmp. 270° überhaupt nicht angegriffen.

Stereoisomerie der Kopransäure, Allo-kopransäure und der Dihydro-dielssäure.

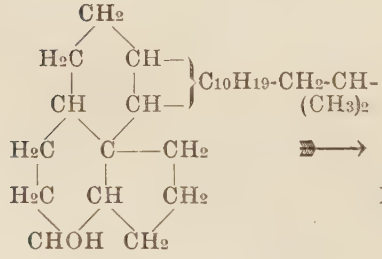
Wie bereits erwähnt, sind vermutlich die beiden Ringe I und III im Dihydro-cholesterin (XIV) in trans-Stellung, im Koprosterin in cis-Stellung mit einander verknüpft. Die aus dem Dihydro-cholesterin durch Oxydation mit Chromsäureanhydrid gebildete Dikarbonsäure $C_{27}H_{46}O_4$, die Allo-kopransäure (XV), enthält also die beiden Carboxyle in trans-Stellung zum Ringe III, die Dikarbonsäure aus Koprosterin, die Kopransäure (XXIV) enthält dagegen die beiden Karboxyle in cis-Stellung. Am Kohlenstoffatom 5 ist die sterische Gruppierung bei beiden Säuren dieselbe, am Kohlenstoffatom 1 ist sie verschieden.



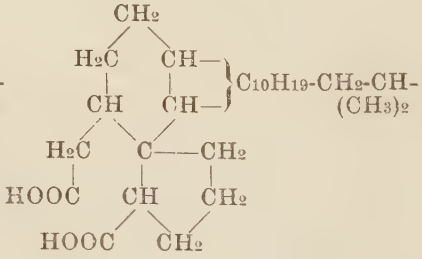
Dihydro-cholesterin (XIV)



Allo-kopransäure (XV)



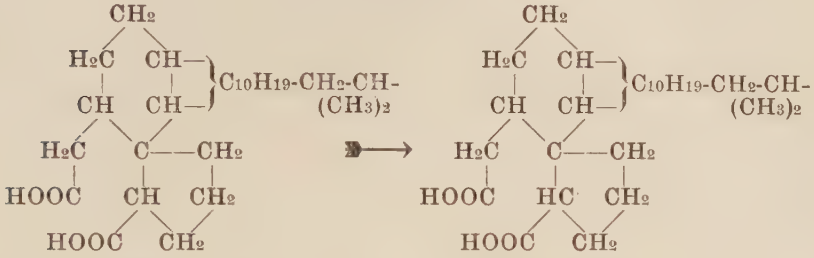
Koprosterin (XXIII)



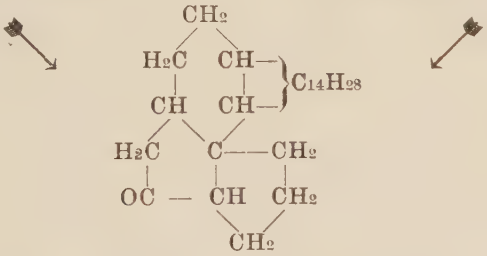
Kopransäure (XXIV)

Ich habe nun die beiden Säuren mit Natriumaethylat durch Erhitzen im Rohr umzulagern versucht; hierbei ist auf Grund bekannter Regeln nur eine Umlagerung am C-atom 5 zu erwarten.

Die trans-Säure, die Allo-kopransäure (XV) widerstand allen Umlagerungsversuchen und blieb unverändert. Die Kopransäure (XXIV) dagegen lagerte sich zu einer isomeren Säure um, die sich als Dihydro-dielssäure erwies (XXV). Die Dihydro-dielssäure unterscheidet sich augenscheinlich durch die sterische Anordnung der Gruppen am C-atom 5 von der Kopransäure; das geht vor allem daraus hervor, daß sie bei der Brenzreaktion dasselbe Brenzketon (XXVI) lieferte wie die Kopransäure.



Kopransäure (XXIV) Dihydro-dielssäure (XXV)



Brenzketon $C_{26}H_{44}O$ (XXVI)

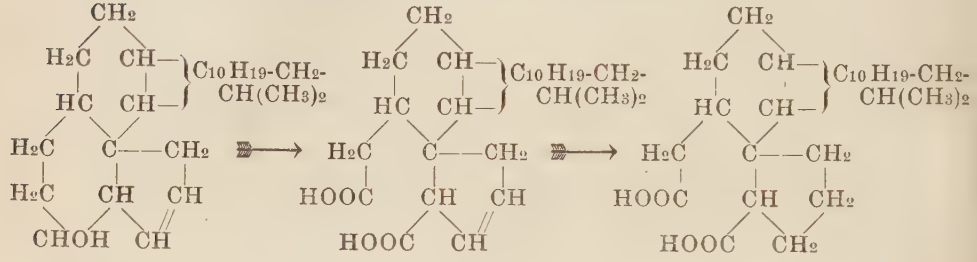
Die Dihydro-dielssäure (XXV) enthält also ebenfalls die beiden Carboxyle in trans-Stellung zum Ringe III wie die Allo-kopransäure, aber in umgekehrter Anordnung, und unterscheidet sich von dieser sowohl durch die Gruppierung am Kohlenstoffatom 1, wie am Kohlenstoffatom 5.

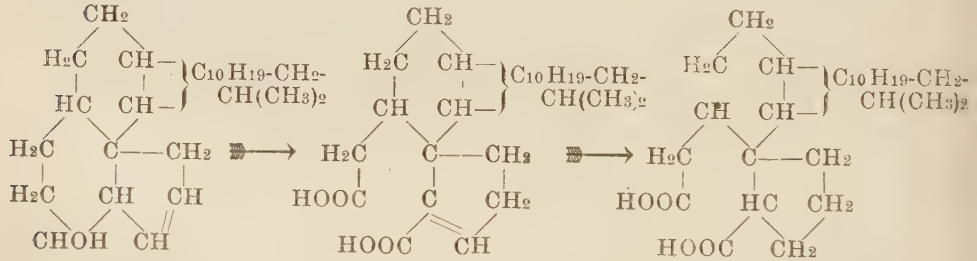
Die Dihydro-dielssäure ist schon früher aus dem Cholesterin (XXVII) über die Dielssäure erhalten worden[1]); über ihre Konfiguration scheint mir kein Zweifel möglich. Sehr schwer ist es allerdings, eine Erklärung dafür zu finden, daß

1) Diels u. Abderhalden, B. 36, 3179 (1903).

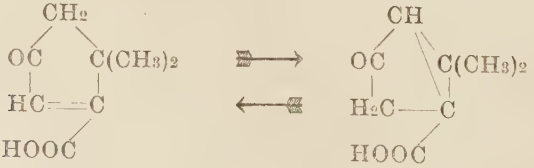
sie sowohl an C_1 wie an C_5 eine andere sterische Anordnung besitzt wie ihre Muttersubstanz.

Normalerweise sollte aus dem Cholesterin durch Abbau eine Säure entstehen, die bei der Hydrierung Allo-kopransäure lieferte; in Wirklichkeit entsteht die sterisch an zwei Stellen des Moleküls verschiedene Dihydro-dielssäure (XXV).



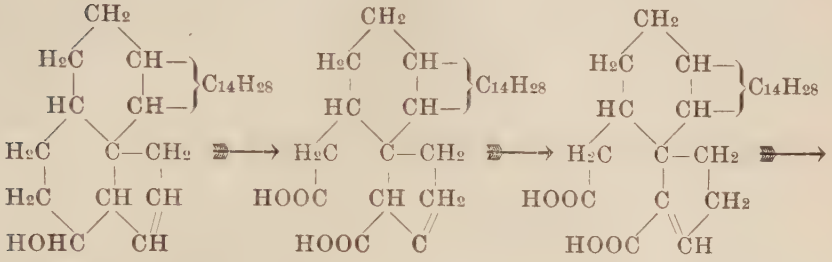


Vielleicht könnte man als Erklärungsmöglichkeit auf die Arbeiten von Thorpe, Ingold[1]) usw. über Ringketten-Tautomerie hinweisen. Eine Gleichgewichtsisomerie, wie sie bei den beiden tautomeren Formeln der Säure $C_8H_{10}O_3$ bestehen soll,

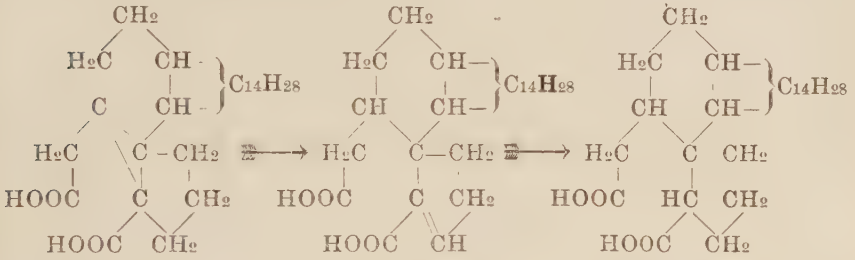


[1]) Soc. 121 (I), 128 (1922).

könnte auch für das Verhalten der Dielssäure eine Erklärung liefern und die Umlagerung an C_1 und C_5 verständlich machen, wie es die folgenden Formeln veranschaulichen:



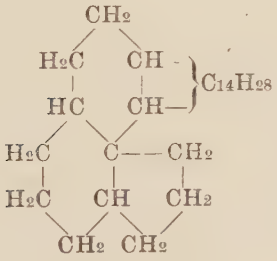
Cholesterin (XXVII)



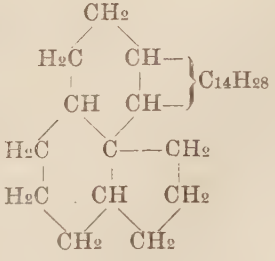
Dielssäure Dihydro-dielssäure (XXV)

Anhangsweise sei zu diesem Kapitel mitgeteilt, daß mir eine sterische Umlagerung der Stadensäure (XVI) und der Hyo-desoxy-cholsäure (III) nicht sicher gelungen ist.

Ebenso wenig gelangen Umlagerungsversuche durch Erhitzen des Cholestans (XXIX) oder Koprostans (XXX) mit Nickel.



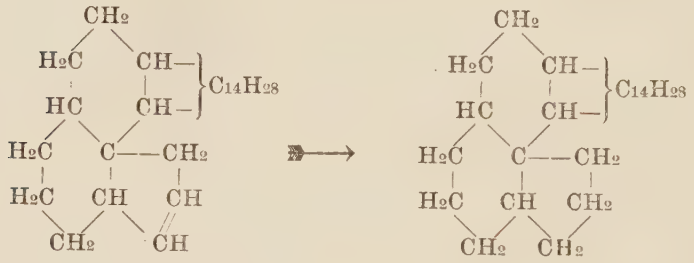
Cholestan (XXIX)



Koprostan (XXX)

Umlagerung des Cholestens in Pseudo-cholesten und Allo-cholesten.

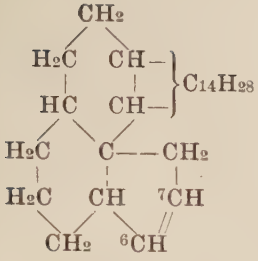
Das Cholesten (XXXI) ist der dem Cholesterin entsprechende Kohlenwasserstoff. Bei der katalytischen Hydrierung liefert er den gesättigten Stammkohlenwasserstoff des Cholesterins, des Cholestan (XXIX).



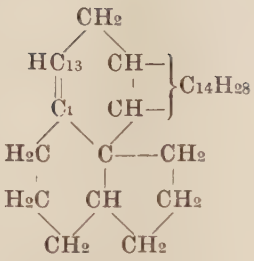
Cholesten (XXXI) Cholestan (XXIX)

Wird an Cholesten Chlorwasserstoff addiert und aus dem gebildeten Cholestenhydrochlorid wieder Chlorwasserstoff abgespalten, so bildet sich nicht Cholesten zurück, sondern es entsteht ein isomerer Kohlenwasserstoff, das Pseudocholesten, der bei der katalytischen Hydrierung ein Gemisch von Cholestan (XXIX) und Pseudo-cholestan (Koprostan) (XXX) liefert. Koprostan ist der Stammkohlenwasserstoff des Koprosterins (XXIII).

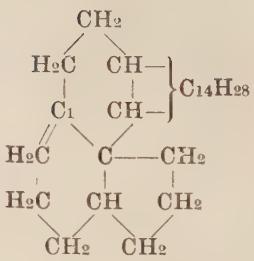
Cholestan und Koprostan unterscheiden sich durch die Anordnung der Gruppen am Kohlenstoffatom 1; es ist daher außerordentlich wahrscheinlich, daß das C-atom 1 im Pseudocholesten seine Asymmetrie verloren hat und erst bei der Hydrierung wieder asymmetrisch wird, mit anderen Worten, daß im Pseudocholesten eine Doppelbindung vom C-atom 1 ausgeht. Dem Pseudo-cholesten muß also eine der beiden Formeln XXXII oder XXXIII zukommen. Wenn dieses richtig ist, erfolgt also beim Übergang des Cholestens in das Pseudo-cholesten eine merkwürdige Verschiebung der Doppelbindung von $C_{8,7}$ nach $C_{1,13}$ oder $C_{1,2}$.



Cholesten (XXXI)

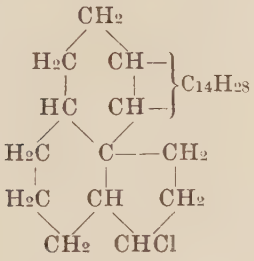


Pseudocholesten (?)
(XXXII)

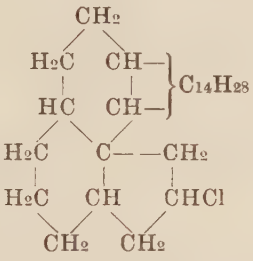


Pseudocholesten (?)
(XXXIII)

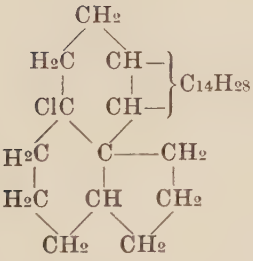
Der Vorgang kommt wohl so zustande, daß das zunächst gebildete 6- oder 7-Chlorcholestan (XXXIV, XXXV) sich umlagert zu dem 1- oder 2- oder 13-Chlorcholestan (XXXVI bis XXXVIII)



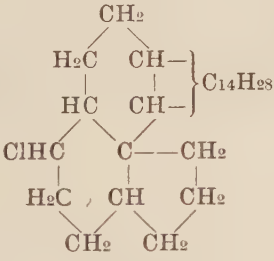
6-Chlor-cholestan (XXXIV)



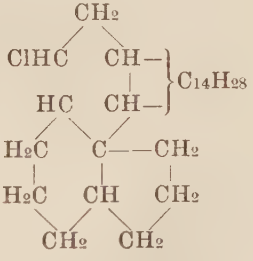
7-Chlor-cholestan (XXXV)



1-Chlorcholestan (XXXVI)



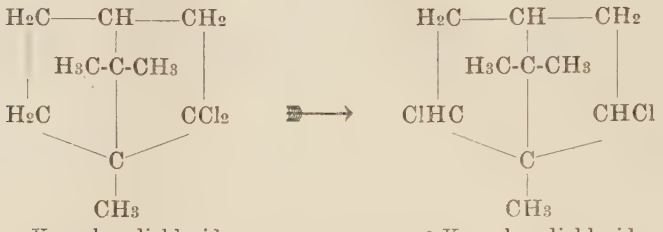
2-Chlorcholestan
(XXXVII)



13-Chlorcholestan
(XXXVIII)

und dieses unter Abspaltung von Chlorwasserstoff in Pseudocholesten übergeht.

Die Reaktion ist vergleichbar der von Meerwein aufgefundenen Umlagerung des α-Kampher-dichlorids in das β-Kampfer-dichlorid[1]).



α-Kampher-dichlorid β-Kampher-dichlorid

Welche der beiden möglichen Formeln XXXII oder XXXIII dem Pseudocholesten zukommt, bleibt zu untersuchen. Als Vorarbeit hierfür habe ich ein neues und bequemes Verfahren zur Darstellung des Pseudocholestens ausgearbeitet; es besteht darin, daß man einfach Cholesten mit 10 Prozent seines Gewichts an Cholestenhydrochlorid vier Stunden auf 230° erhitzt. Das Reaktionsprodukt stellt fast reines Pseudocholesten dar.

Es ist mir ferner geglückt, noch ein zweites Stereoisomeres des Cholestens darzustellen, und zwar durch Erhitzen des Cholestens mit Nickelschwarz auf 180°. Das neue Isomere soll Allo-cholesten heißen; es kristallisiert sehr schön, sein Schmelzpunkt liegt bei 68°; es ist dadurch ausgezeichnet, daß es bei der Hydrierung genau wie Pseudocholesten in ein Gemisch von Cholestan und Pseudocholestan übergeht. Das Allo-cholesten muß also ebenfalls eine der beiden Formeln XXXII oder XXXIII besitzen wie das Pseudocholesten.

Welche Formel dem Pseudo- und welche Formel dem Allo-cholesten zukommt, bleibt zu untersuchen.

Die Versuche, auch das Cholesterin in ganz entsprechender Weise umzulagern, habe ich nur noch begonnen, aber nicht zu Ende geführt; doch habe ich mich schon überzeugt, daß auch hier ein kristallisiertes Umlagerungsprodukt gebildet wird, das bei etwa 88° schmilzt.

[1]) Meerwein u. Wortmann, A. 435, 197 (1924).

II.

Beschreibung der Versuche.

Reduktion der Oxy-litho-biliansäure zur Litho-biliansäure.

2 g Oxy-litho-biliansäure wurden mit einem Gemisch von 20 cm³ Eisessig, 1 g rotem Phosphor und 20 g Jodwasserstoffsäure (d = 2.0) 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Es wurde sodann vom Phosphor abfiltriert, gut ausgewaschen und das jodhaltige Reaktionsprodukt durch Eingießen in kaltes Wasser ausgefällt. Die schwach gelbe Fällung wurde abfiltriert, in 30 cm³ Eisessig gelöst und 2 Stunden mit Zinkstaub gekocht. Es wurde dann heiß vom unverbrauchten Zinkstaub abfiltriert und das Reaktionsprodukt bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Im Laufe von einigen Stunden fiel das Reaktionsprodukt als körniger Niederschlag aus. Die erhaltene Litho-biliansäure wurde aus Eisessig-Wasser umkristallisiert. Schmelzpunkt 279°.

2.879 mg Subst. 7.192 mg CO_2; 2.943 mg H_2O
$C_{24}H_{38}O_6$ Ber.: C 68.21; H 9.07
Gef.: C 68.17; H 9.11

Der Trimethyester wurde mittels Diazomethan erhalten. Er wurde aus Methylalkohol umkristallisiert und kristallisierte in derben Nadeln vom Schmp. 112°.

2.818 mg Subst.: 7.216 mg CO_2; 2.429 mg H_2O
$C_{27}H_{44}O_6$ Ber.: C 69.72; H 9.55
Gef.: C 69.87; H 9.70

Darstellung der Brenz-litho-biliansäure.

0.2 g Litho-biliansäure wurden 15 Minuten mit Essigsäureanhydrid gekocht und nach dem Abdampfen des Essigsäureanhydrids im Hochvakuum destilliert. Das Destillat, das bereits im Retortenhals kristallisierte, wurde aus verdünnter

Essigsäure umkristallisiert. Die Säure kristallisierte in Nadeln vom Schmp. 201°.

2.803 mg Subst.: 7.885 mg CO_2; 2.525 mg H_2O

$C_{23}H_{38}O_3$ Ber.: C 76.66; H 10.00

Gef.: C 76.74; H 10.08

Reduktion der Brenz-litho-biliansäure nach Clemmensen zur Desoxy-brenz-litho-biliansäure $C_{23}H_{38}O_2$.

0.2 g Brenz-litho-biliansäure wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und 5 g amalgamiertes Zink in die Lösung eingetragen. Die Lösung wurde zum Sieden erhitzt und im Laufe von 8 Stunden ein Gemisch von 20 cm³ Eisessig und 20 cm³ konzentrierter Salzsäure hinzugegeben. Die Lösung wurde abgekühlt, die abgeschiedene Desoxysäure abfiltriert und aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert; sie bildete feine Nadeln vom Schmelzpunkt 163°.

Der mittels ätherischer Diazomethanlösung gewonnene Monomethylester kristallisierte aus Methylalkohol in Blättchen vom Schmelzpunkt 62°.

2.740 mg Subst.: 8.036 mg CO_2; 2.954 mg H_2O

Ber.: C 80.00; H 11.11

Gef.: C 80.01; H 12.05

In derselben Weise wurde die Desoxysäure der Brenz-iso-litho-biliansäure nach dem Verfahren von Clemmensen dargestellt. Sie zeigt ebenfalls den Schmelzpunkt 163° und gibt mit der aus Brenz-litho-biliansäure erhaltenen Desoxysäure keine Schmelzpunktsdepression.

2.961 mg Subst.: 8.655 mg CO_2; 2.880 mg H_2O

$C_{23}H_{38}O_2$ Ber.: C 79.76; H 10.90

Gef.: C 79.76; H 10.89

Auch ein Vergleich der Methylester bestätigte die Identität der beiden Desoxysäuren. Der aus der Desoxysäure der Brenz-iso-litho-biliansäure gewonnene Ester schmilzt ebenfalls bei 62° und der Mischschmelzpunkt gibt keine Depression.

2.528 mg Subst.: 7.408 mg CO_2; 2.532 mg H_2O

$C_{24}H_{40}O_2$ Ber.: C 80.00; H 11.11

Ber.: C 79.96; H 11.26

Darstellung der Stadensäure $C_{24}H_{38}O_6$.

4 g der aus Dihydro-cholesterin gewonnenen Dikarbonsäure ($C_{27}H_{46}O_4$) wurden in 80 cm³ 10proz. Schwefelsäure und eine Lösung von 12 g Chromsäureanhydrid in 120 cm³ Eisessig tropfenweise hinzugegeben. Durch den großen Überschuß an Oxydationsmittel wurde verhindert, daß nennenswerte Mengen Ausgangsmaterial unverändert blieben. Am günstigsten für die Ausbeute erwies sich eine Temperatur von 75—80°. Die Trennung der gebildeten Trikarbonsäure von der als Ausgangsmaterial dienenden Dikarbonsäure erfolgte durch fraktionierte Kristallisation aus Äther und aus Benzol. Auf diese Art wurde eine Ausbeute von 10—12 Proz. an reiner Stadensäure erhalten. Der Schmelzpunkt der Säure liegt bei 240°, der des Esters bei 88°.

Die Säure sowohl, wie der Ester wurden von Jakobi[1]) auch aus Abbauprodukten der Hyo-desoxycholsäure erhalten; sie gaben mit meinen aus Cholesterin gewonnenen Präparaten keine Schmelzpunktserniedrigung.

Brenz-stadensäure ($C_{23}H_{36}O_3$).

Eine Lösung von 0.5 g Stadensäure in Essigsäureanhydrid wurde 10 Minuten in einer kleinen Hartglasretorte gekocht, das Essigsäureanhydrid wurde abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 310° begann ein hellgelb gefärbtes Öl überzugehen, das nach kurzer Zeit im Retortenhals kristallisierte. Das Destillat wurde zunächst aus Petroläther und dann mehrere Male aus Aceton umkristallisiert. Die Säure kristallisierte in langen, derben Nadeln vom Schmelzpunkt 156°.

Zur Identifizierung wurde der Äthylester dargestellt.

Brenz-stadensäure-aethyl-ester.

0.3 g reine Brenz-stadensäure wurden auf dem Wasserbade unter Rückfluß mit wenig absolutem Alkohol und nach Zusaß eines Tropfens konzentrierter Schwefelsäure erwärmt;

1) Jakobi, Diss. Göttingen 1925.

der gebildete Äthylester wurde vorsichtig mit Wasser ausgefällt und aus Alkohol umkristallisiert; er kristallisierte in feinen Nädelchen vom Schmelzpunkt 106°.

2.840 mg Substanz: 8.040 mg CO_2, 2.647 mg H_2O
2.833 mg Subst. lieferten 1.725 mg AgJ.

$C_{25}H_{40}O_3$ Ber.: C 77.32; H 10.31; OC_2H_5 11.56
Gef.: C 77.25; H 10.43; OC_2H_5 11.68

Hydrierung der 13-Oxo-stadensäure ($C_{24}H_{38}O_7$) mit Platinschwarz.

0.2 g reine Oxo-stadensäure wurden in Eisessig gelöst. Die Lösung wurde mit Platinschwarz und Wasserstoff solange geschüttelt, bis das 1 Mol. Wasserstoff entsprechende Volumen aufgenommen war. Beim Verdünnen der filtrierten Lösung mit Wasser kristallisierte die Lakton-Dikarbonsäure in feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 226—227° aus; sie veränderte beim Umkristallisieren ihren Schmelzpunkt nicht.

3.020 mg Subst.: 7.577 mg CO_2; 2.318 mg H_2O
$C_{24}H_{38}O_6$ Ber.: C 68.56; H 8.58
Gef.: C 68.45; H 8.59

10.767 mg Subst.: verbr. 1.176 cm³ n/20 KOH. N.F. 0.0445
$C_{24}H_{38}O_6$ Zweibas. Ber. 205; Gef. 201.

Der Methylester wurde in der üblichen Weise mit Diazomethan dargestellt; er kristallisierte, aus Methylalkohol umkristallisiert, in Blättchen vom Schmelzpunkt 148°.

2.724 mg Subst.: 7.016 mg CO_2; 2.255 mg H_2O
$C_{26}H_{40}O_6$ Ber.: C 69.67; H 8.93
Gef.: C 70.27; H 9.26

Hydrierung der Oxo-stadensäure mit Natriumaethylat.

1 g Oxo-stadensäure wurde im Bombenrohr 10 Stunden mit Natriumaethylat, dargestellt aus 1 g Natrium in 10 cm³ absolutem Alkohol, erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser herausgelöst und die alkalische Lösung angesäuert. Die ausgefallene Säure wurde abfiltriert und aus Eisessig

umkristallisiert. Sie kristallisierte in feinen Nädelchen vom Schmelzpunkt 270°. Die Säure ist zweibasisch.

6.563 mg Subst. verbr. 0.755 cm³ n/20 KOH. N.F. 0.0445
$C_{24}H_{36}O_6$ zweibas. Ber. 205; Gef. 196.
2.836 mg Subst.: 7.100 mg CO_2; 2.042 mg H_2O
$C_{24}H_{36}O_6$ Ber.: C 68.56; H 8.58
Gef.: C 68.31; H 8.06

Der Methylester wurde in der üblichen Weise mit Diazomethan dargestellt; er wurde aus Methylalkohol umkristallisiert und schmolz bei 148°.

Er war, ebenso wie die Säure, nicht identisch mit dem Ester, der aus der katalytisch hydrierten Säure erhalten wurde. Er gab mit dem letzteren eine Schmelzpunktsdepression von zirka 20°.

2.643 mg Subst.: 6.757 mg CO_2; 2.070 mg H_2O
$C_{26}H_{40}O_6$ Ber.: C 69.65; H 8.93
Gef.: C 69.76; H 9.19

Dieselbe Lakton-dikarbonsäure F.P. 270° erhält man auch, wenn man die durch katalytische Hydrierung aus der Oxostadensäure erhaltene Laktondikarbonsäure im Bombenrohr bei 180° mit Natriumaethylat behandelt.

Oxydation der durch katalytische Hydrierung erhaltenen Lacton-dicarbonsäure F.P. 226—227° mit Hypobromit.

0.5 g Lacton-dicarbonsäure F.P. 226—227° wurden in Wasser aufgeschlämmt. Zu der Aufschlämmung wurde dann solange verdünnte Kalilauge hinzugegeben, bis die Säure vollständig in Lösung gegangen war. Zur Aufspaltung des Lactonringes wurde die schwach alkalische Lösung 2 Stunden zum gelinden Sieden erhitzt und nach dem Erkalten eine Lösung von 1.5 g Ätzkali und 1.5 g Brom in 30 cm³ Wasser hinzugefügt. Die Lösung wurde 12 Stunden stehen gelassen und dann nach der Reduktion des überschüssigen Hypobromits mit schwefliger Säure in bekannter Weise aufgearbeitet. Die erhaltene Säure wurde aus Eisessig umkristallisiert

und zeigte den Schmelzpunkt 245°. Ein Mischschmelzpunkt der Säure sowohl, als auch ihres Esters mit der Oxo-stadensäure bzw. deren Ester ergab keine Schmelzpunktsdepression. Beide waren demnach identisch.

Mehrere Versuche, auch die durch Hydrierung mit Natriumaethylat erhaltene Lactondicarbonsäure F.P. 270° durch Oxydation mit Hypobromit in die Oxo-stadensäure bzw. eine dieser isomeren Säure überzuführen, waren erfolglos. Diese Säure erwies sich als recht stabil und wurde von Hypobromit überhaupt nicht angegriffen.

Umlagerungsversuche mit der Dihydro-Dielssäure und der Kopransäure.

Je 0.2 g Dihydro-Dielssäure und Kopransäure wurden in einem Bombenrohr mit einer alkoholischen Natriumäthylatlösung, dargestellt aus je 0.5 g Natrium gelöst in je 5 cm³ absolutem Alkohol, 6 Stunden auf 180—190° erhitzt. Während bei der Dihydro-Dielssäure eine Veränderung des Materials nicht nachgewiesen werden konnte, gelang es bei der Kopransäure, zwei Isomere zu fassen. Zur Trennung der Isomeren wurde folgendermaßen verfahren. Die Säure wurde durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure in Freiheit gesetzt und abfiltriert. Die freie Säure wurde nach dem Trocknen mit wenig Äther behandelt und der Äther von dem Ungelösten abfiltriert. Der Rückstand wurde dann auf dieselbe Weise behandelt. Es wurden so sechs Fraktionen erhalten, von denen sich die ersten drei als reine Dihydro-Dielssäure erwiesen. Der Schmelzpunkt, wie auch der Mischschmelzpunkt mit Dihydro-Dielssäure lag bei 270°.

Um in der Identität vollkommen sicher zu gehen, wurden noch die Ester der beiden Säuren dargestellt und durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt verglichen. Auch hier wurde keine Depression festgestellt. Schmelzpunkt der Ester 123°.

Versuche, die Allo-kopransäure ($C_{27}H_{48}O_4$) oder die Stadensäure ($C_{24}H_{38}O_6$) mittels alkoholischer Natriumaethylatlösung umzulagern, hatten keinen Erfolg. Es wurden zu

diesem Zwecke je 0.5 g der beiden Säuren im Bombenrohr 5 Stunden mit Natriumaethylatlösung, dargestellt aus 1 g Natrium in 10 cm^3 absolutem Alkohol, sowohl auf 180°, als auch auf 230° erhitzt. Es wurde jedoch jedesmal ausschließlich das Ausgangsmaterial zurückerhalten.

Auch ein Versuch, durch wässeriges Alkali bei einer Temperatur von 280° eine Umlagerung zu erzielen, verlief negativ.

Dieselben Versuche wurden dann noch ausgeführt mit der Hyo-desoxy-cholsäure und 3-Dehydro-hyo-desoxy-cholsäure. Bei der zuerst genannten Säure wurde eine Veränderung nicht festgestellt, während bei der letzteren nur harzige Produkte erhalten wurden.

Umlagerungsversuche mit Cholestan und Koprostan.

Je 0.5 g Cholestan und Koprostan wurden mit der entsprechenden Menge Aluminiumchlorid, in hochsiedendem Petroläther als Lösungsmittel, zunächst bei Zimmertemperatur, sodann auf dem Wasserbade 6—15 Stunden behandelt. Es wurde zwar eine weitgehende Dehydrierung durch die bekannten Farbreaktionen mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure festgestellt; das nach Entfernung der Dehydrierungsprodukte erhaltene Material erwies sich jedoch stets als Ausgangsmaterial.

Es wurde ferner versucht, die beiden Stoffe mit Nickelschwarz im Bombenrohr umzulagern. Auf je 0.2 g Cholestan bzw. Koprostan wurden 0.4 g Nickelkatalysator angewandt und gut mit der Substanz vermengt. Die Erhitzung erfolgte in einer Kohlensäure-Atmosphäre bei Versuchstemperaturen von 200—275°. Auch bei diesen Versuchen wurde eine mehr oder weniger weitgehende Dehydrierung festgestellt, eine Umlagerung konnte jedoch in keinem Falle nachgewiesen werden.

Umlagerung von Cholesten mit Nickelschwarz.

5 g Cholesten wurden in einem Bombenrohr mit 2 g Nickelschwarz in einer Kohlensäure-Atmosphäre 8 Stunden

auf 220—230° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther aus dem Nickel herausgewaschen und zu der schwach gelb gefärbten Lösung Methylalkohol hinzugegeben. Die Kristallisation wurde fraktionsweise vorgenommen, so daß etwa 6—8 Fraktionen erhalten wurden. Die letzten drei bis vier Fraktionen, die einen Schmelzpunkt von 59—68° zeigten, wurden dann erneut einer fraktionierten Kristallisation unterworfen, bis ein in schönen Blättchen kristallisierender Stoff vom Schmelzpunkt 68° erhalten wurde, der sich weder als Cholesten, noch als Pseudocholesten oder Sitosten erwies.

2.822 mg Subst.: 9.047 mg CO^2; 3.147 mg H^2O
$C_{27}H_{46}$ Ber.: C 87.57; H 12.43
Gef.: C 87.43; H 12.48

Dieser Stoff wurde der katalytischen Hydrierung mit Platinschwarz in Äther-Eisessig unterworfen. Nach Entfernung der nicht hydrierten Anteile erwies sich das Hydrierungsprodukt als ein Gemisch von Cholestan und Koprostan: Die Identität mit diesen beiden Stoffen wurde durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt nachgewiesen.

Dieselben Umlagerungsversuche wurden auch mit dem Cholesterin ausgeführt. Hierbei trat ebenfalls eine weitgehende Veränderung des Ausgangsmaterials ein. So wurde ein in langen, feinen Nadeln kristallisierender Stoff vom ungefähren Schmelzpunkt 88° erhalten.

Die Vorgänge, die bei der Behandlung dieser Stoffe mit Nickel vor sich gehen, sind Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Umlagerung von Cholesten in Pseudocholesten.

5 g Cholesten wurden im Bombenrohr mit 0.5 g (10 Proz.) Cholestenhydrochlorid 8 Stunden auf 230° erhitzt. Das gelb bis braun gefärbte Reaktionsprodukt wurde mit Äther herausgelöst und unter Zusatz von Methylalkohol 2 Stunden mit Tierkohle gekocht. Die ausgeschiedenen Kristalle zeigten einen Schmelzpunkt von 72—73°. Durch nochmaliges Kochen mit Tierkohle wurden dann Kristalle vom Schmelzpunkt

77—78° erhalten, die sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Pseudocholesten erwiesen.

Ein Versuch, das Cholestenhydrochlorid durch absolut alkoholische Salzsäure zu ersetzen, hatte ein weniger gutes Ergebnis, da hierbei ein Gemisch von ungefähr gleichen Teilen beider Isomere erhalten wurde, das sich sehr schwer trennen ließ. Es wurde zu diesem Versuch das Cholestenhydrochlorid durch 2 cm³ einer kalt gesättigten, absolut alkoholischen Salzsäure ersetzt. Sonst wurde wie oben verfahren.

Auch ein Versuch, statt 10 Proz. nur 2 Proz. Cholestenhydrochlorid anzuwenden, verlief negativ. In diesem Falle wurde das Ausgangsmaterial unverändert zurückerhalten.

LEBENSLAUF.

Ich, Carl Grabbe, wurde am 17. Dezember 1898 als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Grabbe zu Bremen geboren. Ich besuchte nach der Übersiedlung nach Hamburg das Wandsbeker Matthias-Claudius-Gymnasium, welches ich Ostern 1917 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Von 1917—1919 war ich zum Heeresdienst eingezogen. Von Ostern 1919 bis zum Abschluß meiner Studien studierte ich in Göttingen.

Ich habe die Vorlesungen und Praktika folgender Herren besucht:

Borsche, Hückel, Köß, Mügge, Pohl, Rippel, Tammann, R. v. Traubenberg, Windaus, Zsigmondy.

Allen meinen verehrten Lehrern spreche ich auch an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aus.